

Isotretinoina (acido 13-cis-retinoico) - D10AD04 – D10AD54 - D10BA01

Retinoidi. Ha una struttura chimica simile a quella della vitamina A. Introdotto sul mercato USA nel Settembre 1982 per il trattamento dell'acne cistica recalcitrante ad altre terapie convenzionali con l'avvertenza della controindicazione in gravidanza data la teratogenicità negli animali da esperimento.

Segnalazioni di casistica, revisioni

- Lynberg et al (1990): revisione di 61 casi pubblicati con buona descrizione che consente di definire anche quantitativamente le caratteristiche dell'embriopatia da isotretinoina

Lynberg et al (1990)	Percentuale (n=61)
Orecchio : micro-anotia o assenza-stenosi canale auricolare	71%
SNC : microcefalia, idrocefalo, altre malformazioni	49%
Cuore : tronco comune, trasposizione grossi vasi, tetralogia di Fallot, ventricolo unico, coartazione o altre anomalie dell'aorta	33%
Associazione di :	
Malformazioni Orecchio + SNC + Cuore	18%
Malformazioni Orecchio + SNC	39%
Malformazioni Orecchio + Cuore	25%
Malformazioni di SNC + Cuore	23%

L'analisi della casistica suggerisce anche che il periodo critico per l'embriopatia è tra la il 28° e il 70° giorno dalla data dell'ultima mestruazione, in particolare tra il 35° e il 49° giorno.

- Rosa (1991): revisione sulla casistica pubblicata tra il 1983 e il 1990 (comprende le precedenti revisioni di Chen 1984 e di Zarowny 1984): 95 embriopatie da isotretinoina: 93 da segnalazioni isolate e 2 in una coorte di 1.120 donne nel Michigan Medicaid.
- Ulteriori segnalazioni di casistica, posteriori alla revisione di Rosa 1991, che non alterano le caratteristiche già note dell'embriopatia: Rizzo et al (1991), Balliu Badia et al (1997), Ishijima e Sando (1999), Ceviz et al (2000), Moerike e Pantzar (2002).

Studi di coorte

- Lammer et al (1985): Studio basato su 154 gravidanze esposte nel 1° trimestre, e riferite spontaneamente alla Roche, alla FDA e ai CDC tra il 1982 e il 1984. Tra queste gravidanze erano compresi i casi indipendentemente pubblicati da Rosa 1983, Lott et al 1983, Braun et al 1984, Hill 1984, Stern et al 1984, Benke 1984, Fernhoff e Lammer 1984, De la Cruz et al 1984, Marwick 1984. L'intera casistica di 154 gravidanze è stata suddivisa in base alla settimana di gestazione dell'avvenuta segnalazione in:
 - a. coorte prospettica se la gravidanza esposta veniva segnalata prima della 12° settimana (36) : 5 nati con malformazioni (14%), è servita a stimare il rischio relativo di tali difetti in confronto a quanto osservato nel Registro dei difetti congeniti di Atlanta = 25.6 (IC 95% 11.4-57.5).
 - b. coorte retrospettiva se la gravidanza veniva segnalata in seguito, spesso con ecografia già effettuata (118). La coorte retrospettiva ha consentito di definire il tipo di malformazioni associate all'esposizione a isotretinoina, globalmente classificabili come "difetti di migrazione delle cellule della cresta neurale" (vedi conclusioni).
- Lammer et al (1987): ampliamento dello studio precedente con altre 21 esposizioni nel 1° trimestre, per complessive 57 esposizioni prospettiche: 37 nati sani, 11 con difetti congeniti (23%).
- Dai et al (1989): nell'ambito di un sistema di segnalazioni spontanee alla Ditta produttrice studio di coorte prospettico per definire il rischio dopo la sospensione del trattamento (vedi tabella).
- Dai et al (1992): nell'ambito di un sistema di segnalazioni spontanee alla Ditta produttrice studio di coorte prospettico per valutare il rischio di difetti congeniti per esposizioni durante la gravidanza (vedi tabella). Tale studio probabilmente comprende alcuni casi analizzati da Lammer (1987).

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- MMWR (2000) e Honein et al (2001): indagine svolta in California nell'ambito della valutazione delle campagne preventive dell'embriopatia da retinoidi 1989-1999. Il sistema di monitoraggio aveva osservato 900 gravidanze su circa 177.000 donne in età fertile trattate (5 per mille). In questo studio vengono riferiti i dettagli di 14 esposizioni nel 1°

trimestre su un totale di 23 eleggibili avvenute in California nel periodo 1997-1999 : 4 aborti spontanei, 5 IVG (non indicato il motivo), 4 nati sani, 1 nato con destrocardia, atresia aortica, idrocefalo, dismorfismi facciali (stima del rischio pari a 1/5, come atteso).

Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Adams e Lammer (1993): Valutazione del QI in 31 bambini (5,3 anni di età in media) esposti a isotretinoina nei primi 60 giorni di gestazione, 30 controlli non esposti della stessa età : la metà presentava un QI inferiore a 85 e tra questi un terzo aveva anche difetti congeniti maggiori. Questo studio, seppure preliminare e mai pubblicato in forma definitiva, dimostra che l'isotretinoina determina anche deficit cognitivo a prescindere dalla presenza di difetti del SNC.

Scheda tecnica: "La gravidanza costituisce una controindicazione assoluta all'assunzione del farmaco. L'isotretinoina è altamente teratogena. Se una gravidanza dovesse aver inizio nel corso della terapia con isotretinoina per os, assunta a qualsiasi posologia e anche per brevi periodi, esiste un rischio estremamente elevato di malformazioni fetali. Potenzialmente, ogni feto esposto all'azione del farmaco, può presentare malformazioni. Il *farmaco* è controindicato in tutte le donne in grado di procreare, a meno che la paziente rispetti tutte le seguenti condizioni: - sia affetta da acne cistica grave e deturpante, resistente alle terapie convenzionali sia in grado di comprendere e osservare tutte le istruzioni - sia stata informata dettagliatamente dal suo medico sui rischi di una gravidanza insorta nel corso della terapia con il *farmaco* e 1 mese dopo la sospensione - sia stata avvertita della eventuale possibilità di fallimento di ogni misura contraccettiva - dia conferma di aver capito le precauzioni sia in grado di attenersi alle indispensabili misure contraccettive - segua misure contraccettive efficaci e costanti, intraprese da almeno 1 mese prima dell'inizio della terapia con il *farmaco*, continuate nel corso dell'intera terapia e perlomeno 1 mese dopo la sua sospensione - abbia effettuato un test di gravidanza affidabile con risultato negativo non più di 11 giorni prima dell'inizio del trattamento. Si consiglia vivamente di ripetere il test di gravidanza ogni mese inizi la terapia con il *farmaco* solo dal 2° o 3° giorno dalla comparsa di un flusso mestruale normale - nel caso in cui il trattamento dovesse essere ripreso per una recidiva della patologia, è necessario che la paziente intraprenda le stesse misure contraccettive efficaci e costanti, da iniziarsi 1 mese prima, da continuare nel corso della terapia e per 1 mese dopo il termine della terapia stessa e che vengano effettuati gli stessi affidabili test di gravidanza - comprenda perfettamente le precauzioni e confermi l'intenzione di attenersi alle misure contraccettive affidabili come le è stato spiegato. Anche le donne che abitualmente non utilizzano metodi contraccettivi in quanto non fertili (tranne i casi di pregressa isterectomia) o che affermano di non avere rapporti sessuali, devono essere invitate a utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con isotretinoina, secondo quanto previsto dalle istruzioni fin qui riportate. Se malgrado tali precauzioni durante il trattamento con il *farmaco* o nel mese successivo all'interruzione della terapia, dovesse verificarsi una gravidanza, ne risulterebbe un elevato rischio di gravi malformazioni fetali (coinvolgenti in particolare il sistema nervoso centrale, il cuore ed i vasi sanguigni di grosso calibro). Vi è pure un aumentato rischio di aborto spontaneo. Nel caso in cui insorgesse una gravidanza il medico dovrebbe parlare con la paziente a proposito dell'opportunità o meno di portare avanti la gravidanza. Sono state documentate malformazioni fetali gravi associate all'uso del *farmaco* quali: idrocefalo, microcefalo, malformazioni dell'orecchio esterno (micropinna, sviluppo limitato o mancanza dei canali auricolari esterni), microftalmia, malformazioni cardiovascolari, dismorfia facciale, malformazioni del timo, carenza dell'ormone paratiroideo e malformazioni cerebellari".

Conclusioni: L'esposizione a 0.5–1.5 mg/kg/die di isotretinoina nelle prime settimane di gravidanza (periodo critico 2-5 settimane dopo il concepimento) può determinare:

- aborto spontaneo, con un rischio del 40%
- sindrome malformativa con un rischio del 26% (vedi tabella), caratterizzata da difetti del SNC (idrocefalo, paresi del VII° nervo cranico, difetti cerebellari, encefalocele, cecità corticale, ipoplasia del nervo ottico, difetti retinici, microftalmia), difetti craniofacciali (micro-anotia, micrognatia, palatoschisi, asimmetria facciale, dismorfismi facciali), difetti cardiaci settali e più frequentemente cono-truncali (TGV, Fallot, ventricolo destro a doppia uscita, tronco arterioso comune), interruzione o ipoplasia dell'arco aortico; ipo-aplasia del timo con immunodeficienza; ipo-agenesia degli arti; ritardo mentale o intelligenza borderline con difficoltà dell'apprendimento. Vedi anche tabella di Lynberg et al 1990.
- intelligenza borderline anche senza evidenti malformazioni, con deficit nella integrazione visivo-motoria e nelle capacità di attenzione ed organizzazione, con un rischio intorno al 30%.

Rischio di teratogenicità associato ai retinoidi orali in rapporto al periodo di esposizione (Dai et al 1989; 1992)

Retinoide e Periodo di esposizione	Autore (anno)	Tipo di studio	Nati con difetti su totale	Rischio difetti (IC 95%)
Isotretinoina in gravidanza	Lammer et al (1987)	Coorte prospettico	11 / 48	23% (12-37%)
Isotretinoina in gravidanza	Dai et al (1992)	Coorte prospettico	26 / 94	28% (19-37%)
Isotretinoina entro un mese dalla	Dai et al (1989)	Coorte prospettico	2 / 48	4 % (1-14%)

fine del trattamento				
Etretinato in gravidanza	Geiger et al (1994)	Coorte retro-prospettico	11 / 43	26% (14-41%)
Etretinato entro due anni dalla fine del trattamento	Geiger et al (1994)	Coorte prospettico	1 / 45	2% (0-12%)
Acitretina in gravidanza	Maradit e Geiger (1999)	Coorte prospettico	1 / 1	n.c
Acitretina prima della gravidanza	Maradit e Geiger (1999)	Coorte prospettico	2 / 47	4 % (1-14%)

L'azione teratogena dell'isotretinoina si esplica a livello della differenziazione e migrazione delle cellule della cresta neurale.

Negli Stati Uniti dopo vari programmi di prevenzione degli effetti teratogeni dell'isotretinoina che non hanno mostrato l'effetto ottimale desiderato (MMWR, 2000), falliti anche altrove (Atanackovic e Koren, 1999; Autret et al 1997, Chan et al 1996), la FDA ha promosso un programma di gestione del rischio teratogeno associato all'uso di retinoidi (Lowenstein, 2002) con due obiettivi: nessun trattamento durante la gravidanza, nessuna gravidanza durante il trattamento. Il programma è basato sui seguenti punti :

- i medici non devono prescrivere l'isotretinoina come farmaco di prima scelta ma solo per le forme di acne nodulare, gravi e che non rispondono altri trattamenti
- i medici devono studiare il manuale prodotto dalla Roche "SMART (System to Manage Accutane-Related Teratogenicity) – Guide to Best Practice", firmare una lettera di "comprensione del materiale" e rispedirlo alla Roche
- i medici sono incoraggiati dalla FDA a seguire un corso ECM di mezza giornata prodotto da Roche
- i medici che hanno seguito il corso ricevono un adesivo che appongono alla prescrizione per indicare al farmacista che la donna è risultata negativa al test di gravidanza e che è stata informata adeguatamente sulle possibilità di controllo della fertilità e sulla necessità di eseguire il test di gravidanza una volta al mese
- nessuna prescrizione può avere una durata maggiore di un mese
- le donne devono seguire le indicazioni del medico, individuare la forma più adatta di controllo della fertilità, eseguire mensilmente il test di gravidanza sul sangue, firmare il consenso informato, avere la possibilità di essere inserite nel programma di monitoraggio
- i farmacisti devono fornire un manuale informativo alla donna, e fornire il farmaco solo su prescrizioni che contengono l'adesivo, per un massimo di un mese.

In Italia sul Bollettino d'informazione sui farmaci (BIF n°4 2005 pag 167) è stato riportato il Programma di prevenzione della gravidanza per le donne in terapia con isotretinoina. Il programma si articola in tre componenti:

a) **Programma informativo:**

- migliorare la consapevolezza del rischio teratogeno nei pazienti e nei medici;
- informare e sensibilizzare ulteriormente le pazienti e ricercarne l'approvazione.

b) **Gestione della terapia:**

- fornitura ai prescrittori di materiale informativo adeguato da consegnare alle pazienti;
- esecuzione, sotto la supervisione del medico, di test di gravidanza prima, durante e fino a cinque settimane dopo il trattamento;
- adozione prima dell'inizio della terapia di almeno un metodo contraccettivo efficace o preferibilmente due forme complementari di contraccezione, ivi compreso un metodo di barriera.

c) **Controllo della distribuzione:**

- limitazione di vendita;
- quantità di farmaco da utilizzare per 30 giorni;
- ricetta valida per 7 giorni.

Il BIF indica inoltre le 10 regole per la prescrizione di medicinali contenenti isotretinoina:

Prima di prescrivere un trattamento con isotretinoina orale ad una paziente in età fertile, il medico deve assicurarsi che vengano soddisfatti tutti i criteri di seguito riportati:

1. Correttezza dell'indicazione d'uso (forme gravi di acne, quali acne nodulo cistica o conglobata o acne con rischio di formazione di cicatrici permanenti, resistenti ad adeguati cicli di terapia standard con antibatterici ad uso sistemico e a trattamento topico).

2. Assenza delle seguenti **controindicazioni**:

- Gravidanza o allattamento al seno
- Donne in età fertile, salvo che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di prevenzione della gravidanza
- Insufficienza epatica
- Iperlipidemia
- Ipervitaminosi A
- Ipersensibilità all'isotretinoina o ad uno degli eccipienti
- Trattamento concomitante con tetracicline.

3. La paziente è stata informata e ha compreso il **rischio teratogeno** correlato al trattamento con isotretinoina.

4. La paziente ha compreso la necessità di effettuare **visite di controllo ad intervalli di 28 giorni** (per la limitazione relativa alla quantità di farmaco prescrivibile, che può coprire una terapia di massimo 30 giorni, e per l'effettuazione di un test di gravidanza).

5. La paziente ha compreso e ha accettato la necessità di una **contraccezione efficace**, senza interruzione, almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento e per almeno 1 mese dopo la fine del trattamento, anche nel caso in cui non sia sessualmente attiva. Deve essere utilizzato almeno un metodo efficace di contraccezione (di prima scelta), ma preferibilmente due metodi complementari, incluso un metodo di barriera (di seconda scelta) per ridurre il rischio di un possibile fallimento della copertura contraccettiva. Pertanto la paziente va informata in merito alla contraccezione prima di iniziare il trattamento. Durante il trattamento, in occasione della visita di controllo da effettuarsi ogni 28 giorni, si deve continuare a fornire consulenza a riguardo e a verificare il corretto utilizzo dei metodi anticoncezionali.

6. La paziente con **amenorrea** deve comunque seguire tutte le indicazioni relative ad una contraccezione efficace.

7. La paziente è in **grado di osservare** le misure contraccettive scelte.

8. La paziente è stata informata e ha compreso le **potenziali conseguenze di una gravidanza** ed è al corrente del fatto che, se nonostante le precauzioni prese si dovesse verificare una gravidanza in corso di trattamento, la terapia deve essere immediatamente interrotta, e la paziente deve discutere con un esperto in teratogenicità l'opportunità di continuare la gravidanza. Lo stesso vale se la gravidanza si dovesse verificare nel mese successivo all'interruzione del trattamento.

9. La paziente ha compreso la necessità e ha accettato di sottoporsi a **test di gravidanza** prima, durante e cinque settimane dopo la fine del trattamento. Un test negativo di gravidanza, con una sensibilità minima di 25mIU/ml, da effettuarsi sotto controllo medico nel corso dei primi tre giorni del ciclo mestruale, è il pre-requisito per iniziare il trattamento con isotretinoina.

10. La paziente, dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie, a voce e per iscritto (*Guida alla terapia per il paziente, Guida alla contraccezione*), dichiara di aver compreso i rischi e le precauzioni alle quali attenersi in corso di terapia con isotretinoina firmando il *Modulo di informazione e Consenso Informato*.

Bibliografia

- Adams J, Lammer EJ. Neurobehavioral teratology of isotretinoin. *Reprod Toxicol* 1993; 7:175-177.
- Atanackovic G, Koren G. Fetal exposure to oral isotretinoin: failure to comply with the Pregnancy Prevention Program. *CMAJ* 1999;160:1719-1720.
- Autret E, Radal M; Jonville-Bera AP, Goehrs JM. Isotretinoin (Roaccutane) in women of childbearing age: fail of following prescription guidelines. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124:518-522.
- Balliu Badia PR, Saus Sarrias C, Perez Ferron JJ, et al. Embryopathy due to isotretinoin. A case history of one observation. *An Esp Pediatr* 1997; 46(4):397-398.
- Ceviz N, Ozkan B, Eren S, Ors R, et al. A case of isotretinoin embryopathy with bilateral anotia and Taussig-Bing malformation. *Turk J Pediatr* 2000; 42:239-241.
- Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust* 1996; 165:164-167.
- Dai WS, Labarico JM, Stern RS. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:599-606.

- Dai WS, Hsu MA, Itri LM. Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1989;125:363-365.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD. Continued occurrence of Accutane-exposed pregnancies. *Teratology* 2001;64:142-147.
- Ishijima K, Sando I. Multiple temporal bone anomalies in isotretinoin syndrome: a temporal bone histopathologic case report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:1385-1388.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-841.
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A, Holmes LB. Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology* 1987;35:68A.
- Lowenstein EJ. Isotretinoin made S.M.A.R.T. and simple. *Cutis* 2002;70:115-120.
- Lynberg MC, Khoury Mj, Lammer EJ, et al. Sensitivity, Specificity, and positive predictive value of multiple Malformations in Isotretinoin Embryopathy surveillance. *Teratology* 1990;42:513-519.
- MMWR. Accutane –exposed pregnancies- california 1999. *MMWR* 2000; 21 january;48(02): 28-31.
- Moerike S, Pantzar JT, De Sa D. Temporal bone pathology in fetuses exposed to isotretinoin. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:405-409.
- Rizzo R, Lammer EJ, Parano E, et al. Limb reduction defects associated with retinoic acid exposure. *Teratology* 1991;44:599-604.
- Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;324:674-677.
- Rosa FW: Retinoid embryopathy risks. 4th International Conference of Teratogen Information Services. April 18-20, 1991 Chicago.

Rivisto - giugno 2005
BIF 2005